

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE
(PARIS)

Année 1971

N°

88

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE (Diplôme d'État)

par

Madame Françoise DUPRÉ née DERENS

Née le 17 mai 1941 à Lavardac (47)

Présentée et soutenue publiquement le

**ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE SIMPLE.
RECHERCHE D'UNE LIAISON AVEC LES GROUPES
ÉRYTHROCYTAIRES, SÉRIQUES, LEUCOPLAQUETTAIRES**

Président : Monsieur le Professeur LEJEUNE

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE
(PARIS)

Année 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE (Diplôme d'état)

par

Madame Françoise DUPRÉ née DERENS

Née le 17 mai 1941 à Lavardac (47)

Présentée et soutenue publiquement le

**ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE SIMPLE.
RECHERCHE D'UNE LIAISON AVEC LES GROUPES
ÉRYTHROCYTAIRES, SÉRIQUES, LEUCOPLAQUETTAIRES**

Président : Monsieur le Professeur LEJEUNE



A MON ÉPOUX,

A MES ENFANTS CÉCILE ET CHRISTOPHE,

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE.

Tous mes remerciements et ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur LEJEUNE, titulaire de la Chaire de Génétique, qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, et m'a apporté une aide précieuse et indispensable à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur
Jean-Pierre NOBLE

*qui a eu l'initiative de cette thèse,
et m'a beaucoup aidée dans la réalisation
de ce travail*

A Monsieur le Professeur J. HEWITT,
Dermatologiste à la Clinique Tarnier.

*Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir
guidée et conseillée dans l'enquête génétique*

A Monsieur le Professeur J. DAUSSET,
Chef de Service du Laboratoire d'Immuno-hématologie
de l'Hôpital Saint-Louis,

*qui a accepté d'étudier les groupes tissulaires. Que toute
ma gratitude lui soit exprimée ici.*

A Monsieur le Professeur Ch. SALMON,
du C. D. T. S. de l'Hôpital Saint-Antoine,

*qui a bien voulu se charger d'étudier les groupes sanguins.
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.*

A Monsieur le Docteur J. HORS,

qui a mené à bien l'étude des groupes tissulaires. Avec tous mes remerciements pour la patience et le dynamisme dont il a fait preuve.

A Monsieur le Docteur A. GERBAL,

qui a effectué avec une infinie minutie l'étude systématique de tous les groupes sanguins qu'il était possible d'établir. Avec tous mes remerciements pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à cette enquête.

A Monsieur le Docteur P. SINET,

qui a accepté d'effectuer l'étude statistique systématique par les méthodes habituelles. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour les conclusions qu'il a pu apporter.

CHAPITRE PREMIER

**ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE
DES DIFFÉRENTES FORMES
D'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE**

On groupe sous le nom d'épidermolyse bulleuse des affections dermatologiques variées, héréditaires, le plus souvent congénitales, caractérisées essentiellement par la formation de bulles au moindre traumatisme.

A ces formations bulleuses s'ajoutent parfois d'autres anomalies cutanées, des altérations de l'état général et des troubles psychiques, qui ont amené différents auteurs à établir une classification basée sur les signes cliniques et la génétique.

Cockayne (1933), Tulipan (1938), Touraine (1942) distinguent trois types :

- l'épidermolyse bulleuse simple (E. B. S.), dominante.
- L'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante (E. B. D. D.) appelée par Touraine épidermolyse bulleuse hyperplasique.
- L'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (E. B. D. R.) appelée par Touraine épidermolyse bulleuse polydysplasique.

Certains auteurs toutefois (Degos, Merklen et Solente) font remarquer que les manifestations hyper- ou hypoplasiques sont souvent associées et distinguent l'épidermolyse bulleuse simple des épidermolyses bulleuses dystrophiques qui se transmettent en dominance ou en récessivité.

Cependant à la lumière des récents travaux de Pearson (1962) et de Lowe (1967) il convient de distinguer ces trois formes, car à la sémiologie clinique et à la transmission génétique viennent s'ajouter des données anatomopathologiques, histo-chimiques et biochimiques bien déterminées, permettant d'individualiser trois maladies différentes auxquelles sont rattachées quelques formes rares.

I. — L'épidermolyse bulleuse simple (E. B. S.).

C'est l'affection la plus fréquente (59 %). La maladie débute généralement à la naissance. L'expression clinique de cette maladie se manifeste uniquement par la formation de bulles qui ne laissent, en guérissant, aucune cicatrice.

Les bulles sont d'origine traumatique et siègent sur les régions les plus exposées : au niveau des langes trop serrés, aux mains, aux pieds. Les petits frottements répétés, facteurs d'érythèmes, en sont très souvent la cause.

Certains facteurs favorisants tels que la chaleur, la transpiration, les bains chauds sont bien connus.

Les lésions débutent par un érythème discret, indolore ou prurigineux, puis la peau se fripe et se soulève en quelques heures. Les bulles de taille variable, généralement uniloculaires, sont tendues, à liquide clair, pauvres en éléments figurés, rarement hémorragiques. En quelques jours la bulle se flétrit, se dessèche en une croûte, disparaît sans laisser de cicatrice.

Les muqueuses sont rarement atteintes : la muqueuse buccale par succion chez le nourrisson dans 2 % à 5 % des cas, plus exceptionnellement les muqueuses génitales lors du coït. Le signe de Nikolsky manque le plus souvent.

Il peut exister un dermographisme, une hyperidrose palmo-plantaire.

Il n'y a pas d'autre anomalie. Les viscères et le psychisme sont normaux de même que l'état général et la croissance.

La maladie dure toute la vie, évoluant par poussées plus ou moins continues avec recrudescence estivale. Des améliorations peuvent s'observer lors de certaines périodes d'activité génitale (puberté, grossesse). Il existe souvent une atténuation avec l'âge, voire des guérisons à l'âge adulte.

Une forme clinique est à rattacher à cette forme : l'éruption bulleuse récidivante des pieds, ou épidermolyse bulleuse des conscrits.

L'affection survient tardivement et se caractérise par des bulles aux pieds après des marches estivales prolongées.

L'étude génétique basée sur de nombreuses observations montre que l'affection se transmet en dominance simple, généralement régressive. Il existe une légère prédominance du sexe masculin.

Touraine n'a rencontré de sujets « conducteurs » (exempts de la maladie mais la transmettant) que dans 8 familles sur 63.

Histologie.

L'étude histologique (Lowe) de la peau normale de l'E. B. S. prélevée après un léger frottement montre plusieurs caractères spécifiques. Il n'y a pas d'hyperkératose. L'épaisseur de l'épiderme est normale.

Près des zones de séparation les cellules basales sont vacuolisées avec déplacement du noyau vers la partie distale. Quelques cellules du *stratum spinosum* sont également vacuolisées, mais à un degré moindre.

La séparation dermo-épidermique se fait à travers la couche basale. Les cellules basales sont souvent fragmentées ; des fragments, avec souvent des noyaux, restent accrochés sur le plancher de la bulle, tandis que des plaques cytoplasmiques de ces cellules basales se retrouvent à la fois sur le plancher et le plafond de la bulle.

La membrane basale P. A. S. positif, bien définie et continue, reste sur le versant dermique.

Le tissu élastique du derme n'apparaît pas altéré aux colorations spécifiques.

II. — L'épidermolyse bulleuse dystrophique dominante (E. B. D. D.).

Elle se caractérise par un début tardif, rarement avant un an.

Les bulles sont spontanées ou provoquées et siègent sur des régions qui ne sont pas spécialement exposées aux traumatismes, en particulier la face. Elles apparaissent après une sensation de prurit ou de chaleur. Leur contenu n'est plus clair mais souvent hémorragique. Elles guérissent en laissant souvent des cicatrices définitives, blanchâtres, volontiers chéloïdiennes.

De vastes taches atrophiques rosées ou cyanotiques, finement frippées, se développent souvent au niveau des plis d'extension.

Le signe de Nikolsky peut souvent être mis en évidence.

Les muqueuses sont touchées dans 20 % des cas.

Des kystes épidermiques se développent généralement au voisinage des plaques atrophiques ou au niveau du dos des mains et des doigts.

L'examen découvre des dystrophies de type hyperplasique. Des hyperkératoses sont souvent observées aux paumes et aux plantes et parfois sur les coudes, les genoux, la langue.

Il coexiste souvent une hyperidrose palmo-plantaire, une acrocyanose. On peut retrouver une kératose pilaire ou une ichtyose.

Les phanères sont atteints : les ongles très épaissis avec ou sans hyperkératose sous-unguéal et les dents sont souvent mal plantées.

On note parfois un dermographisme.

L'état général est bon. Le plus souvent il n'y a pas d'altération viscérale, endocrinienne ou mentale.

L'affection est chronique, durant toute la vie.

L'étude génétique la place à côté de l'épidermolyse simple. C'est une affection familiale, héréditaire, transmissible en dominance généralement régulière sur plusieurs générations, avec légère prédominance masculine.

La forme albo-papuloïde de Pasini est une variété clinique de l'E. B. D. D.

Vers la puberté ou plus tardivement se développent chez un sujet séborrhéique des soulèvements papuleux blanc ivoire, de taille variable, confluent et ponctués par des orifices folliculaires dilatés, et pouvant être le siège de bulles.

Histologie.

L'étude histologique (Lowe) de l'E. B. D. D. montre une hyperkératose marquée et un épiderme modérément aplati. La couche basale est normale, amincie par endroits au niveau du plafond de la bulle.

La séparation se fait à travers la membrane P. A. S. positive, extrêmement fine et mal définie même où la peau n'est pas clivée. Aux bords de la bulle elle se divise entre le plafond et le plancher, disparaissant presque complètement.

Dans le derme on ne note pas d'anomalies à l'exception des zones de clivage où les dilatations vasculaires et les infiltrats lymphocytaires sont modérés.

Le collagène et le réseau élastique sont normaux.

III. — L'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (E. B. D. R.).

Elle se caractérise, contrairement aux précédentes, par la fréquence et l'importance des anomalies cutanées ou générales qui s'associent aux bulles.

Elle débute dès la naissance ou dans les premiers jours. Les bulles sont provoquées et souvent spontanées, indépendantes de la saison chaude. Elles siègent partout. Elles sont souvent volumineuses, hémorragiques, découvrant des érosions suintantes, bourgeonnantes, qui laissent des cicatrices atrophiques, leuco-mélanodermiques.

Le signe de Nikolsky est fréquent.

L'atteinte des muqueuses est fréquente. La bouche est souvent touchée mais également le larynx avec des sténoses possibles.

Les plaques atrophiques débordent le territoire des grandes articulations, pouvant se situer partout ainsi que les kystes épidermiques.

L'hyperidrose palmo-plantaire avec acrocyanose est pratiquement constante.

Il n'existe pas de kératose mais des anomalies d'ordre hypoplasique : peau d'apparence sénile ; ongles absents ou atrophiés ; dents mal plantées, petites, brunes ; cheveux raréfiés et fins.

Des troubles endocriniens et parfois hématologiques ont été observés.

Les troubles neuro-psychiques sont fréquents.

Ces malades sont en général de petite taille, fragiles et leur manque de résistance aux infections rend le pronostic sérieux.

Parmi les formes cliniques citons la *forme ulcéro-végétante* : les lésions post-bulleuses prolifèrent et végètent surtout autour des orifices. Il existe souvent une atteinte des voies aériennes et respiratoires.

Enfin la *forme léthale* est actuellement considérée comme une variante phénotypique grave de l'E. B. D. R.

L'hérédité se fait généralement en récessivité simple, soit à l'intérieur de fratries (le plus souvent limitée à deux germains), soit en ligne collatérale. L'hérédité a pu être suivie pendant 4 à 5 générations. La consanguinité des parents est fréquente.

Histologie.

L'étude histologique (Lowe) de l'E. B. D. R. montre l'absence d'hyperkératose. L'épiderme est modérément aminci.

La couche basale est intacte et partout normale.

La séparation se produit immédiatement sous la membrane P. A. S. positive qui est discontinue et mal définie en de nombreux niveaux. Elle se situe le plus souvent sur le versant épidermique de la bulle avec des fragments dermiques qui lui sont restés attachés. Parfois des fragments dermiques de plus grande taille restent attachés au plafond de la bulle.

Le derme papillaire se colore de façon diffuse par la réaction

P. A. S., surtout au niveau des décollements permettant de penser que des vestiges de la membrane basale P. A. S. positifs ont pu rester.

Les colorations spécifiques montrent des altérations notables du tissu élastique et du collagène.

*
* *

Au terme de cette étude nous pouvons conclure qu'il existe donc trois maladies différentes parmi l'épidermolyse bulleuse.

Aux caractères cliniques et génétiques bien précis correspond un substratum anatomopathologique bien particulier pour les trois maladies que nous pouvons résumer ainsi :

— L'E. B. S. est une maladie de l'épiderme et spécifiquement de la cellule basale, sans anomalies dermiques significatives décelables par les méthodes histo- et biochimiques.

Pearson a suggéré que le mécanisme de la nécrose cellulaire de cette maladie pouvait être lié à une faiblesse de la structure cellulaire ou la mise en liberté d'un agent nécrosant par le traumatisme.

— L'E. B. D. D. se caractérise par l'extrême finesse et la discontinuité de la membrane basale P. A. S. positive.

Il n'y a pas d'anomalies biochimiques du collagène et de l'élastine et les rares anomalies dermiques n'existent qu'au niveau des clivages et sont donc secondaires. Ce plan de clivage permet de supposer qu'il existe un défaut du mécanisme (inconnu d'ailleurs) de l'adhésion de l'épiderme au derme.

— L'E. B. D. R. est une maladie du derme. Le tissu élastique apparaît anormal aux doubles études histo- et biochimiques. Le collagène insoluble est très abaissé. Il y a une élévation des mucopolysaccharides dans le derme papillaire. Le clivage se fait très nettement sous la membrane basale.

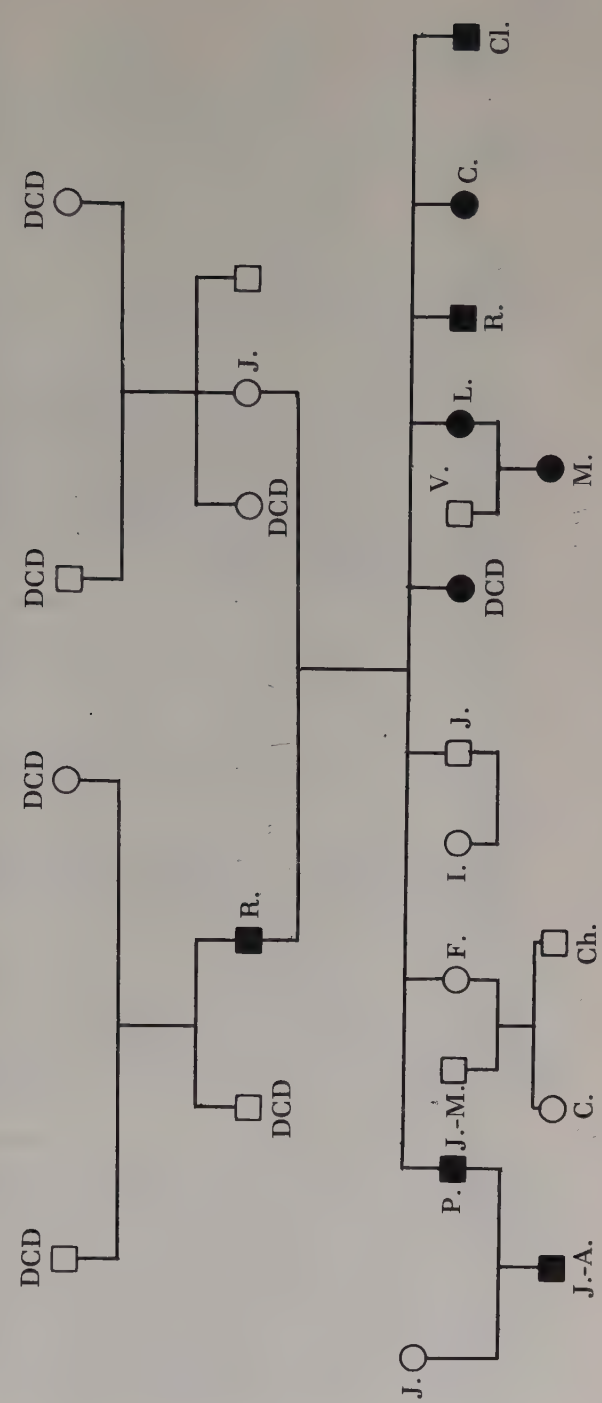
L'excrétion normale des acides aminés urinaires fait penser que l'anomalie du collagène peut être davantage la conséquence d'une synthèse anormale que d'une dégradation anormale.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE ET ÉTUDE CLINIQUE DE LA FAMILLE CONSIDÉRÉE

- I. - Robert D..., 58 ans ■ Jeanne D..., 51 ans ○
- II. - Pierre D..., 31 ans ■ Jacqueline D..., 30 ans ○
 Françoise D..., 30 ans ○ Jean-Michel D..., 28 ans □
 Jean D..., 28 ans □ Claudie D..., DCD ●
 Louise D..., 25 ans ● Victor G..., 10 ans □
 Robert D..., 20 ans ■ Catherine D..., 15 ans ●
 Claude D..., 10 ans ■

- III. - Jean-Arnault 3 ans ■
 Cécile 7 ans ○
 Christophe 5 ans □
 Marianne 18 mois ●



Robert D., 58 ans (génération I).

Apparition des bulles depuis la naissance.

Ces bulles sont toujours provoquées par des traumatismes, parfois minimes mais répétés : frottement du linge, des chaussures, du bracelet-montre ou simplement du porte-plume.

Les sièges les plus fréquents sont les paumes et les plantes, puis les plis : aines, aisselles, plis du coude et du genou. Le cou et la ceinture sont également atteints.

Quelques heures après le frottement, sur une zone érythémateuse, la bulle se forme : de un à trois centimètres de diamètre, elle contient un liquide clair, elle se flétrit spontanément, mais il faut parfois la percer sinon elle a tendance à s'étendre et provoque une sensation de tension douloureuse, de cuisson.

Puis il se forme une croûte, qui va tomber sans laisser de cicatrice.

Très souvent, autour de la bulle primitive, une série de petites bulles se développent, formant ainsi une plage de bulles à des stades différents, qui se cicatrise du centre vers la périphérie, et peut durer de plusieurs jours à plusieurs semaines.

Il y a une recrudescence très nette des poussées bulleuses lors des grosses chaleurs estivales, mais en revanche, lors d'une poussée fébrile, toutes les bulles se cicatrisent en un à deux jours ; de même, toute plaie par un agent externe se cicatrise beaucoup plus vite que chez un sujet normal.

Les poussées bulleuses sont plus fréquentes lorsque le sujet est fatigué, elles peuvent même alors apparaître spontanément : en particulier, au niveau des commissures labiales ou des sillons nasogéniens.

Il existe une hyperidrose palmo-plantaire précoce, entraînant des phénomènes de macération.

Il n'existe pas d'hyperkératose, excepté au niveau des paumes et des plantes. Celle-ci favorise la formation de bulles profondes très douloureuses et très tendues.

Au niveau des orteils, on observe des épaississements des ongles avec une hyperkératose sous-unguéale.

Mais à part les pieds, sièges de malformations d'origine statique (positions mauvaises à cause des douleurs à la pression des bulles), il n'y a aucune dystrophie ni altération intellectuelle.

Avec l'âge, l'atténuation est nette, et à l'âge adulte les bulles n'apparaissent plus que lors de micro-traumatismes inhabituels : aux mains après une journée de conduite automobile, au cou après le port d'une chemise neuve ou amidonnée, aux chevilles quand les chaussures sont neuves.

Les surinfections sont fréquentes, surtout en périodes de fatigue, en été et dans l'enfance. Les traitements locaux ont toujours suffi.

Aucun traitement de fond n'a jamais été entrepris, seul le traitement externe symptomatique : désinfection, pommades à la vitamine A, corticoïdes locaux qui donnent un bon résultat sur les bulles apparues au visage lors d'une fatigue mais sans traumatismes.

Pierre D., 31 ans (génération II).

Apparition des bulles dès la naissance.

Érythème précédant l'apparition de la bulle, qui est toujours déclenchée par un frottement, de une à quelques heures après. Croissance pondérale retardée à partir du moment où devrait commencer la marche. Celle-ci est d'ailleurs retardée (pas avant deux ans).

Les bulles siègent surtout aux pieds, aux mains, à la ceinture, au cou, aux plis des articulations, et au visage, surtout en cas de fatigue importante.

Le développement musculaire est ralenti dans le jeune âge, jusqu'au moment où la volonté de jouer et de faire comme les autres amène le sujet à passer outre la douleur entraînée par la tension des bulles.

De même que chez le premier sujet, il n'y a jamais eu d'atteinte des muqueuses, ni lors de l'absorption de liquides très chauds pour la muqueuse buccale, ni lors des rapports pour les muqueuses génitales. Il y a également une hyperkératose palmoplantaire.

Actuellement, les seules bulles observables sont à la plante des pieds, quelques-unes à la paume des mains et dans les sillons interdigitaux.

Aucun traitement n'a jamais été essayé.

Françoise D., 30 ans (génération II).

Jamais aucune apparition de bulle.

Jean D., 28 ans (génération II).

Jamais aucune apparition de bulle.

Claudie D., décédée à 2 mois (pneumopathie aiguë), (génération II).

Bulles dès la naissance.

Louise D., 25 ans (génération II).

Bulles dès la naissance, au plus léger frottement répété. Actuellement bulles au niveau de l'élastique du slip, soutien-gorge, bague.

Les lésions bulleuses maximales se retrouvent encore au niveau des paumes et des plantes.

Aucune atteinte des muqueuses ni buccale ni vaginale. Recrudescence estivale très nette.

Pas d'amélioration lors des différents épisodes de la vie génitale : puberté, grossesse.

Amélioration avec l'âge ; actuellement il n'y a plus que très peu de bulles, qui n'apparaissent que lors de frottements inhabituels.

Vers l'âge de 14 ans, essai d'une thérapeutique avec des doses massives de vitamine A per os.

Ce traitement est poursuivi un mois, puis arrêté devant la complète inefficacité.

Robert D., 20 ans (génération II).

Dès la naissance, les bulles apparaissent.

D'autre part, il existe à la naissance une zone allongée au niveau des deux surfaces pré-tibiales, dépourvue de peau. Ces plaies ont été très longues à cicatriser, et ont laissé des cicatrices blanches indélébiles qui sont encore visibles.

Il y a la même évolution, le même déclenchement, les mêmes caractères des bulles que chez les sujets précédents.

Il existe des déformations au niveau des pieds, une légère ciphose dorsale.

Actuellement, il ne présente que peu de cloques ; il s'est entre autres habitué à la raquette de ping-pong, qui ne lui provoque plus de bulles.

Suivant les conseils du docteur Jean-Pierre Noble, essai d'un traitement par le *dicynone* : lorsqu'il prévoit une longue marche, une randonnée à bicyclette, un match de ping-pong, il absorbe les trois jours précédents 3 comprimés par jour de dicynone 500. Ainsi moins de bulles se forment, celles qui se forment sont moins volumineuses, et n'entraînent pas la formation de nouvelles bulles à leur périphérie.

Catherine D., 15 ans (génération II).

Bulles depuis la naissance mais beaucoup moins que les autres sujets étudiés.

Aucune perturbation dans la croissance ; la marche survient également plus tôt, vers 18 mois.

Les bulles sont moins importantes aux pieds et aux mains, mais en revanche aussi fréquentes et aussi longues à guérir au niveau du reste du corps.

Pas d'hypotrophie dans l'enfance.

Actuellement, rares bulles au niveau du soutien-gorge, de la ceinture du collant, de la pliure du genou.

Claude D., 10 ans (génération II).

Bulles dès la naissance.

Marche retardée après 2 ans.

Présence à la naissance d'une petite cicatrice pré-tibiale, analogue à celle de son frère Robert, mais déjà cicatrisée à la naissance.

Enfant longtemps fragile, un peu hypotrophique, mais qui commence maintenant à se développer.

Actuellement, encore de nombreuses bulles aux pieds et aux mains, au cou, aux pliures des coudes et des genoux.

Aucune altération intellectuelle ni dysmorphie excepté les déformations des pieds.

Jean-Arnault D., 3 ans (génération III).

Bulles dès la naissance.

Même caractère des bulles, même évolution, mêmes localisations.

Essai dès l'âge de trois mois d'un traitement par dicynone de façon discontinue, lors des poussées, et en été.

Ce traitement ne fait pas disparaître la maladie, mais il réduit les poussées et empêche l'extension des bulles qui sont apparues, ainsi qu'il empêche la formation de la couronne de petites bulles autour de la bulle primitive.

Bon état général, marche à 20 mois.

Aucune dystrophie.

Cécile D., 7 ans (génération III).

Aucune manifestation de la maladie.

Christophe D., 5 ans (génération III).

Aucune manifestation de la maladie.

Marianne G., 18 mois (génération III).

Bulles depuis la naissance.

*
* *

Au terme de cette étude clinique, il est facile de ranger l'affection présentée par cette famille comme étant une épidermolyse bulleuse simple.

L'épidermolyse bulleuse simple est une maladie héréditaire, probablement déterminée par une anomalie génique, se transmettant suivant les règles de la *dominance autosomale* simple et régulière. La pénétrance du gène est complète et son expression est invariable.

L'analyse génétique de notre arbre généalogique répond tout à fait aux caractères génétiques de l'épidermolyse bulleuse simple.

CHAPITRE III

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE RÉSULTATS DES DIFFÉRENTS GROUPAGES RECHERCHE D'UNE LIAISON ENTRE LES GROUPES ET LA MALADIE

INTÉRÊT DE L'ENQUÊTE GÉNÉTIQUE

Les gènes, support matériel de l'hérédité, sont situés dans les chromosomes.

Dans les cellules somatiques tous les chromosomes peuvent s'appareiller deux par deux pour former des paires de chromosomes homologues, et au cours de la division cellulaire normale, les chromosomes se fissent longitudinalement pour constituer la division équationnelle.

Dans les cellules génitales, les paires de chromosomes se dissocient, chaque chromosome homologue passe tout seul dans une cellule fille : c'est la division réductionnelle ou méiose. Les gamètes sont des cellules haploïdes ne possédant que n chromosomes. Au moment de la fécondation la fusion des deux gamètes, mâle et femelle, permet de rétablir le nombre des chromosomes.

L'apparition d'un caractère héréditaire est donc lié à l'existence de deux gènes portés chacun par un chromosome homologue, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.

Chaque caractère héréditaire peut donc donner des mutations : il s'agit de gènes allèles. Chaque gène appartenant à une même série d'allèles occupe toujours le même locus sur le même chromosome. Les cas de polyallélisme sont très nombreux, surtout parmi les caractères sanguins.

Tous les facteurs portés sur un même chromosome, et qui sont hérités ensemble, constituent un groupe de liaison (ou linkage). Au contraire, si la liaison des différents facteurs n'est pas absolue, il y a *crossing-over* par fusion de deux segments de chromosomes homologues aboutissant à la formation de deux nouveaux chromosomes composites.

La fréquence de cette recombinaison constitue le taux de recombinaison. Ce taux dépend essentiellement des loci des gènes sur le chromosome. Ce taux est directement proportionnel à la distance qui sépare les deux gènes (loi de Sturtevant). Deux loci très éloignés présenteront un taux de recombinaison élevé ; deux loci très proches

(comme ceux des groupes leuco-plaquettaires) présenteront un taux de recombinaison faible ou nul.

Le taux de recombinaison observé entre deux gènes correspond à la longueur théorique qui sépare ces deux gènes ; l'unité de longueur est la morganite.

Chez l'homme le nombre de mutations identifiées est faible. Elles ont un caractère pathologique et apparaissent rarement.

La probabilité de les voir survenir en même temps dans la même famille est très faible mais il est important puisque c'est le seul moyen pour connaître leur taux de recombinaison.

L'hémotypologie a pour but de « marquer » chaque groupe de liaison (c'est-à-dire chaque paire de chromosomes) par un ou plusieurs facteurs sanguins qui servent de point de référence pour calculer le taux de recombinaison entre les différentes mutations portées par ce même chromosome.

Ainsi on a déjà pu déterminer un certain nombre de groupes de liaisons autosomales entre un système du groupe sanguin érythrocytaire et une maladie :

- Elliptocytose et le système Rhésus (Chalmers et Hawler, 1953) : le locus du gène responsable de la maladie est situé à 10 morganites du locus conditionnant le système Rh.

- L'onycho-ostéodysplasie et le système A. B. O. (Renwick et Lawler, 1955) : les loci sont séparés par 10 morganites.

- Une variété d'une cataracte zonulaire et le système Duffy (Renwick et Lawler, 1964).

- La génodermatose scléro-atrophiante et le système M. N. S. s. (Deminatti, Delmas-Marsalet, Menecier, Marquet, Agache et Huriez, 1968).

Dans l'épidermolyse bulleuse simple on n'a jamais retrouvé d'aberrations chromosomiques. Les caryotypes des cas qui ont été étudiés dans la littérature ont toujours été normaux.

Le remaniement est donc difficile à détecter. La mutation d'un ou de plusieurs gènes provoque l'apparition, chez un sujet, de variétés alléliques, à expression dominante ou récessive, qui n'existaient pas chez ses parents. Cette mutation devient transmissible.

Le but de ce travail est de mettre en évidence un fait de liaison entre le gène de l'épidermolyse bulleuse simple et un gène correspondant à un caractère héréditaire à expression invariable que constituent les groupes sanguins, les groupes sériques et les groupes leuco-plaquettaires.

Deux études ont été précédemment faites avec certains groupes sanguins : B. C. C. Davison en 1965 et J.-M. Faustin en 1968.

Ces études se sont d'ailleurs révélées négatives. Chaque système de groupe sanguin est hérité séparément avec un chromosome déterminé et se transmet selon les lois de Mendel.

Les groupes sanguins et sériques ont été déterminés, pour l'étude de notre famille, par le Professeur agrégé Salmon, du Centre départemental de Transfusion sanguine. Les groupes étudiés avec leur mutation ont été :

— *Système des groupes sanguins érythrocytaires :*

Système A. B. O.

Système Lewis

Système M. N. S. s.

Système P

Rhésus

Kell

Duffy

Kidd

Luthéran

Xg

— *Système des groupes sanguins sériques :*

Système Gm

Système Inv

— *Système des molécules actives :*

Haptoglobines

Gc

— *Système des enzymes de la glycolyse érythrocytaire :*

PAc

AK

PGM₁ PGM₂

Les groupes tissulaires ou leuco-plaquettaires font appel à l'étude du système HL-A utilisé pour les recherches d'histocompatibilité dans les greffes d'organes.

Chaque individu possède quatre sites HL-A : c'est-à-dire deux sites sur chacun de ses chromosomes homologues. On n'a jamais pu déterminer jusqu'à ce jour plus de quatre antigènes chez un individu (deux sur le premier locus et deux sur le deuxième locus).

Un parent ayant deux gènes sur le premier locus ne les transmet jamais ensemble à ses enfants. En d'autres termes les deux gènes sont toujours séparés comme des allèles.

La proximité des deux loci sur le même chromosome est démontrée par l'absence habituelle de crossing over entre deux loci. Dans la grande majorité des cas les gènes des deux loci sont transmis « en bloc ». Cette combinaison de gènes est appelée *Haplotype* qui correspond à la moitié du génotype.

Pour schématiser prenons un exemple :

$\overline{\text{HL-A}_3}$	$\overline{\text{Da18}}$
$\overline{\text{HL-A}_{11}}$	$\overline{\text{X2}}$

Père

$\overline{\text{HL-A}_3}$	$\overline{\text{Da18}}$
$\overline{\text{Da15}}$	$\overline{\text{Da23}}$

1^{er} enfant

$\overline{\text{HL-A}_3}$	$\overline{\text{Da18}}$
$\overline{\text{X1}}$	$\overline{\text{HL-A}_{12}}$

2^e enfant

$\overline{\text{Da15}}$	$\overline{\text{Da23}}$
$\overline{\text{X1}}$	$\overline{\text{HL-A}_{12}}$

Mère

$\overline{\text{HL-A}_{11}}$	$\overline{\text{X2}}$
$\overline{\text{X1}}$	$\overline{\text{HL-A}_{12}}$

3^e enfant

En cas de crossing over :

$\overline{\text{HL-A}_3}$	$\overline{\text{Da18}}$
$\overline{\text{Da15}}$	$\overline{\text{HL-A}_{12}}$

On connaît actuellement plus de vingt antigènes HL-A. L'étude des groupes tissulaires a été menée dans le Laboratoire du Professeur Dausset, à l'Hôpital Saint-Louis.

II. —

PIERRE (5.4.40)

O
Le(a⁻b⁺) Se Le
M ss Mi(a⁻) Mg⁻
P₂
ccDee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 2.1
PAc BC AK 1.1
PGM₁ 1.1 PGM₂ 1.1
Gm (1, 2, 4, 5, 10, 14)
Inv (-1)

JACQUELINE (13.4.41)

O
Le(a⁻b⁺)
MNss Mi(a⁻) Mg⁻
P₁
CcDee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁺b⁺)
Jk(a⁻b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁻)

Hp 2.1 Gc 2.2
PAc AB AK 1.1
PGM₁ 1.1 PGM₂ 1.1
Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

JEAN-MICHEL D...

A₁B
Le(a⁻b⁺) Se Le
M ss Mi(a⁻)
P₁
CcDee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁻)

Hp 1.1 Gc 1.1
PAc AB AK 1.1
PGM₁ 1.1 PGM₂ 1.1
Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

III. —

J.-ARNAULT (14.4.68)

O
Le(a⁻b⁺)
MNss Mi(a⁻) Mg⁻
P₁
CcDee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁻b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁻)

Hp 2.2 Gc 2.2
PAc BC AK 1.1
PGM₁ 1.1 PGM₂ 1.1
Gm (1, 2, 4, 5, 10, 14)
Inv (-1)

CÉCILE (3.7.63)

A₁
Le(a⁻b⁺) Se Le
M ss Mi(a⁻) Mg⁻
P₁
ccdde e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 2.1
PAc AB AK 1.1
PGM₁ 2.1 PGM₂ 1.1
Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

☐ Sujet masculin indemne

☒ Sujet masculin atteint d'épidermolyse

ROBERT D... (10.9.)

O
Le(a⁻b⁺) Se Le
M Ss Mi(a⁻) Mg⁻
P₂
ccDee e⁺ Cw
K⁻ K⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.2 Gc 2.1
PAc BC AK 1.1
PGM₁ 2.1 PGM₂ 1
Gm (1, 2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

FRANÇOISE (17.5.41)

O
Le(a⁻b⁺) Se Le
MNss Mi(a⁻) Mg⁻
P₁
ccdde e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁻b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.2 Gc 2.1
PAc BC AK 1.1
PGM₁ 2.2 PGM₂ 1.1
Gm (1, 2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

JEAN (27.4.43)

O
Le(a⁻b⁺) Se Le
M ss Mi(a⁻) Mg⁻
P₂
ccdde e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁻b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 2.1
PAc BC AK 1.1
PGM₁ 2.2 PGM₂ 1.1
Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (-1)

M. VICTOR

CHRISTOPHE
(21.7.65)

B
Le(a⁻b⁺) Se Le
MNss Mi(a⁻)
P₂
ccdde e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 2.1
PAc AB AK 1.1
PGM₁ 2.1 PGM₂ 1.1
Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (1)

RÉSULTATS DES GROUPES SANGUIN
DES MOLÉCULES ACTIVES ET

JANE (1.5.20)

O
Le(a⁺b⁻)
MNss Mi(a⁻) Mg⁻
P₁
ccddee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁻b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 1.1
PAc B AK 1.1
PGM₁ 2.1 PGM₂ 1.1
Gm (1, -2, 4, 5, 10, 14)
Inv (-1)

○ Sujet féminin indemne

● Sujet féminin atteint d'épidermolyse bulleuse

LOUISE (23.6.46)

O
Le(a⁺b⁻) sese Le
MNSs Mi(a⁻) Mg⁻
P₂
ccddee e⁺ Cw
K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
Fy(a⁻b⁺)
Jk(a⁺b⁺)
Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

Hp 2.1 Gc 2.1
PAc B AK 1.1
PGM₁ 2.2 PGM₂ 1.1
Gm (1, 2, 4, 5, 10, 14)
Inv (-1)

CLAUDIE (44)

DCD

R

O
L
M
P
cc
K
F
JL
L

H
P
P
G
Ir

MARIANNE

Non testée
(opposition paternelle)

OCYTAIRES, DES GROUPES SANGUINS SÉRIQUES,
MES DE LA GLYCOLYSE ÉRYTHROCYTAIRE.



OBERT (14.8.51)

e(a⁺b⁻) se Le
 MNss Mi(a⁻) Mg⁻
 P₂
 ccddee e⁺ Cw
 K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
 Fy(a⁻b⁺)
 Jk(a⁻b⁺)
 Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁻)

 p 2.1 Gc 1.1
 Ac B AK 1.1
 Gm₁ 2.1 PGM₂ 1.1
 m (1, 2, 4, 5, 10, 14)
 iv (1)

CATHERINE (3.6.55)

O
 Le(a⁺b⁻) se Le
 MNss Mi(a⁻) Mg⁻
 P₁
 ccddee e⁺ Cw
 K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
 Fy(a⁻b⁺)
 Jk(a⁺b⁺)
 Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

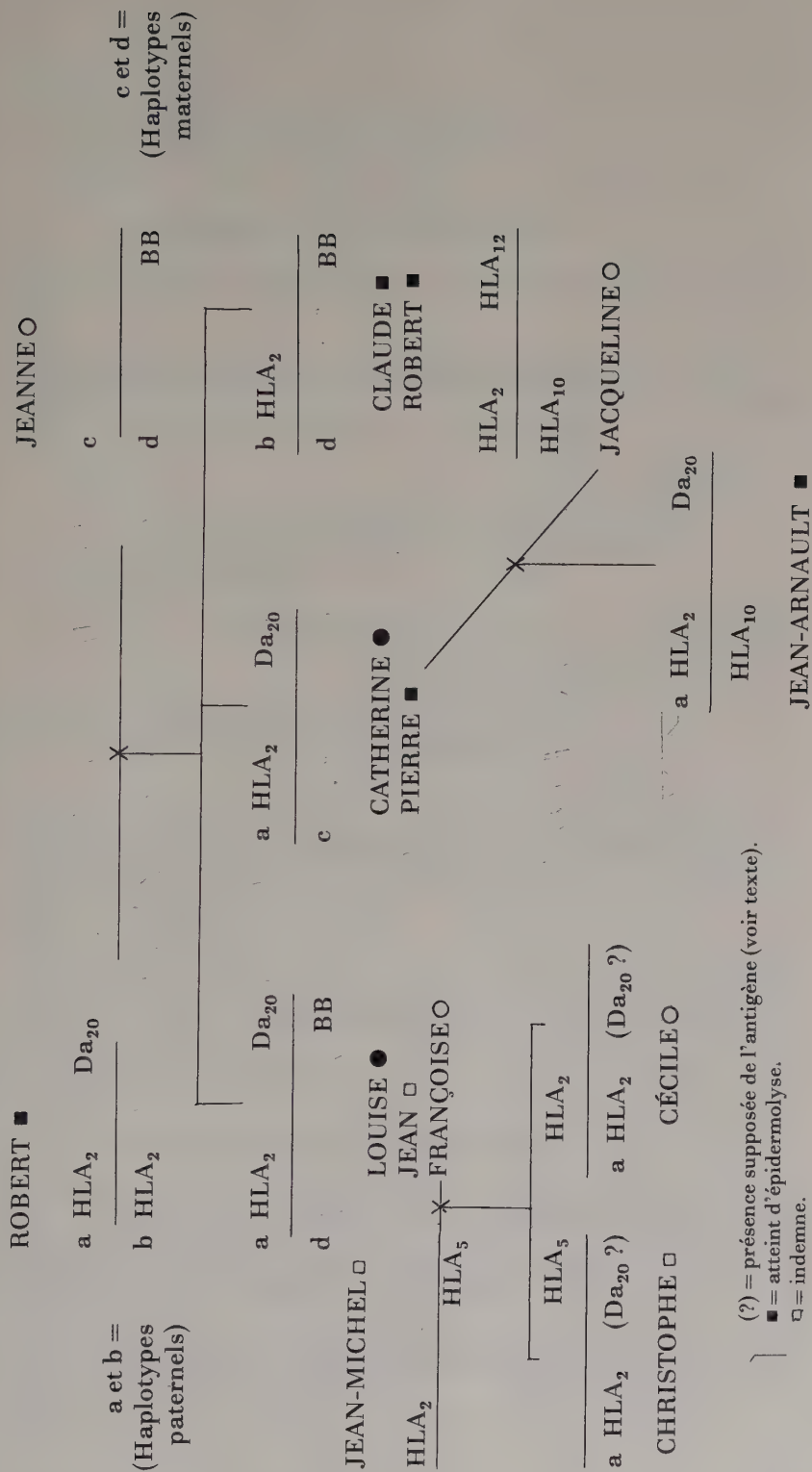
 Hp 2.2 Gc 2.1
 PAc BC AK 1.1
 PGM₁ 2.1 PGM₂ 1.1
 Gm (1, -2, 4, 5, 10, 14)
 Inv (-1)

CLAUDE (5.10.60)

O
 Le(a⁻b⁺) Se Le
 M Ss Mi(a⁻) Mg⁻
 P₂
 ccddee e⁺ Cw
 K⁻ k⁺ Kp(a⁻b⁺)
 Fy(a⁻b⁺)
 Jk(a⁺b⁺)
 Lu(a⁻b⁺) Xg(a⁺)

 Hp 2.1 Gc 2.1
 PAc BC AK 1.1
 PGM₁ 2.1 PGM₂ 1.1
 Gm (-1, -2, 4, 5, 10, 14)
 Inv (1)

HYPOTHÈSE DES GÉNOTYPES HL-A DE LA
FAMILLE D...



I. — Étude de la liaison épidermolyse — Groupes sanguins sur la génération II.

1) Groupe sanguin ABO

Deux parents homozygotes OO.

Étude impossible.

2) Lewis

a) *Se* : père *Se/se* mère *se/se* :

5 parentaux, deux recombines.

b) *Le* : Étude inutile puisque gène lié à *Se* et impossible car croisement du type $Le/Le \times Le/le$ ou $Le/Le \times Le/Le$.

3) MNS. Père *S/s* Mère *s/s* :

Quatre parentaux, trois recombines.

4) P. Étude impossible car croisement du type $P_2/P_2 \times P_1/P_2$
Père Mère

5) Rh. Père *Dd* $\times$ Mère *dd* :

Quatre parentaux, trois recombines.

6) K. Étude impossible car croisement $k/k \times k/k$.

7) Duffy. Idem car $Fy^b/Fy^b \times Fy^b/Fy^b$.

8) Kidd. Père $Jk^o/jkb \times$ Mère Jk^b/jk^b :

Quatre parentaux, trois recombines.

9) Lutheran. Étude impossible car croisement $Lu^b/Lu^b \times Lu^b/Lu^b$.

10) Haptoglobine. Croisement Père $2/2 \times$ Mère $2/1$:

Étude impossible.

11) Gc. Père 2/1 × Mère 1/1 :

Quatre parentaux, trois recombines.

12) PAc. Père B/C × Mère B/B :

Quatre parentaux, trois recombines.

13) AK. Étude impossible car les deux parents sont homozygotes 1/1.

14) PGM₁. Idem car croisement 2/1 × 2/1.

15) PGM₂. Idem car deux parents homozygotes.

16) Gm :

Gm₁ Idem car croisement 1/-1 × 1/-1.

Gm₂ Père Gm₂/Gm₋₂ × Mère Gm₋₂/Gm₋₂.

Quatre parentaux, trois recombines.

Gm 4, 5, 10, 14. Même gène que Gm_{1,2} et génomes semblables chez les parents donc étude inutile.

17) Inv. Père Inv¹/Inv⁻¹ × Mère Inv⁻¹/Inv⁻¹.

Quatre parentaux, trois recombines.

Il n'apparaît aucune liaison entre l'épidermolyse bulleuse et les nombreux caractères répertoriés. Dans la mesure où l'étude de la génération II ne révèle rien il est inutile de pousser l'investigation à la génération III.

Il est évident d'autre part que le calcul exact donnant la probabilité de liaison de deux gènes n'est pas nécessaire lorsque la proportion de recombines (dans l'hypothèse d'une liaison) n'est pas significativement différente de celle des parentaux parmi les enfants de la génération II.

II. — Étude de la liaison HL-A épidermolyse

Techniquement des difficultés très exceptionnelles ont été rencontrées dans la détermination des groupes de cette famille, tenant notamment au fait que la mère, Jeanne, est porteuse seulement de l'antigène BB (un seul antigène sur quatre habituels).

Quelques groupes ont été refaits récemment (avril 71) avec de nouveaux sérums et ont permis d'émettre une répartition génotypique probable mais non certaine.

a) *Étude du premier locus.*

Le père étant homozygote HL-A₂ on ne verra pas les recombines. Donc on n'étudiera pas ce groupe.

b) *Étude du deuxième locus.*

Il y a peu d'information sur le deuxième locus puisque les deux parents n'ont chacun qu'un groupe déterminé à ce locus.

Mais si l'on fait l'hypothèse :

$$\begin{array}{l} \text{Père : } \frac{\text{Da}_{20}}{a} \text{ (groupe inconnu)} \\ \text{Mère : } \frac{BB}{c} \text{ (groupe non déterminé)} \end{array}$$

la répartition des enfants sera :

♀ \ ♂	Da ₂₀	a
BB	Da ₂₀ BB	BB
C	Da ₂₀	O (ac)

Il y a donc un quart des enfants de chaque groupe. Ce qui est compatible avec l'observation.

Donc l'homozygotie au deuxième locus est exclue pour chacun des parents. Les génotypes de ceux-ci au deuxième locus sont bien :

$$\begin{array}{l} \text{Père : } \frac{\text{Da}_{20}}{a} \\ \text{Mère : } \frac{BB}{c} \end{array}$$

Voyons maintenant si le gène de la maladie est lié au gène Da₂₀.

c) Étude de la liaison Da_{20} épidermolyse.

Soit père : $\frac{Da_{20} \quad E}{a \quad o}$ (épidermolyse)

♀ \ ♂		
	$\frac{Da_{20} \quad E}{a \quad o}$	
	$\frac{Da_{20}E}{Da_{20}o}$	$\frac{ao}{aE}$
BB	$\frac{Da_{20}BB E}{Da_{20}BB o}$ (1)	$\frac{BB (ao)}{BB (a) E}$ (2)
C	$\frac{Da_{20}E}{Da_{20}(o)}$ (2)	$\frac{o (ac)}{E}$

— Non-recombinaison.

== Recombinaison.

Nombre de types parentaux retrouvés parmi les enfants ... 3

Nombre de recombinés 4

La répartition étant non différente de 1/2 il n'y a donc pas de liaison : on peut donc conclure qu'il s'agit de gènes à ségrégation indépendante.

L'étude de l'enfant Jean-Arnauld ne peut apporter plus d'information.

CONCLUSIONS

Le but de ce travail consistait à rechercher la possibilité d'une liaison entre l'épidermolyse bulleuse simple, maladie héréditaire due probablement à la présence d'un gène anormal autosomal dominant, et les groupes sanguins, sériques, tissulaires et quelques systèmes des molécules actives.

Ces faits de liaison sont intéressants puisqu'ils permettent d'établir la carte chromosomique de l'homme. Ils ont été recherchés de nombreuses fois et ceux mis en évidence sont très peu nombreux.

Dans notre travail qui se voulait d'étudier sur trois générations 8 patients atteints sur 11 membres d'une même famille, les groupages ont été effectués sur 7 patients parmi les 8 atteints.

Les études ont porté sur :

- les groupes sanguins : systèmes ABO, Lewis, MNSs, P, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Xg ;
- les groupes sanguins sériques : systèmes Gm et Inv. ;
- les systèmes des molécules actives : Haptoglobine, Gc ;
- les enzymes de la glycolyse érythrocytaire : PAc, AK, PGM₁, PGM₂ ;
- les groupes leuco-plaquettaires : systèmes HL-A.

Nous n'avons pas eu la chance de mettre en évidence une liaison entre l'épidermolyse bulleuse simple de la famille étudiée et tous ces « marqueurs ».

Dans l'état actuel de nos connaissances nous sommes loin de posséder un indicateur pour chaque paire de chromosomes et il est donc très rare de pouvoir situer un gène pathogénique donné sur telle ou telle paire chromosomique.

A la suite de cette étude et des travaux antérieurs qui avaient porté seulement sur les groupes sanguins, nous pouvons affirmer que le gène responsable de la maladie de l'épidermolyse bulleuse simple ne siège pas sur les mêmes chromosomes que les groupes sanguins, tissulaires, sériques et certains systèmes enzymatiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Achten G. et Ledoux-Corbusier M. — Contribution à l'étude histologique de la membrane basale dans les dermatoses bulleuses. *Arch. Belg. Derm.*, 1958, 14, 290-304.
2. Chalmers J. N. M., Hawler S. D. — Data on linkage in man : elliptocytosis and blood groups. I : families 1-2. *Ann. Eugen.* (Lond.), 1953, 17, 267.
3. Cockayne E. A. — Recurrent bullous eruption of the feet. *Brit. J. Derm.*, 1938, 50, 358.
4. Cockayne E. A. — Inherited abnormalities of the skin and its appendages. *Oxford University Press*, Ed., 1947, 118.
5. Dausset J. — The HLa system. Genetic and biological implications. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, Section B., 1970, 78, 529-546.
6. Degos R. — Les épidermolyses bulleuses congénitales. In « Dermatologie », Flammarion Éd., Paris, 1958.
7. Déminatti M., Delmas-Marsalet Y., Mennequier M., Marquet S., Agache P. et Huriez Cl. — Étude du linkage probable entre une génodermatose à transmission autosomale dominante et le système de groupe sanguin MNSs. *Ann. Génétique*, 1968, 11, n° 4, 217-224.
8. Duperrat B. — Les épidermolyses bulleuses congénitales. *Gaz. Méd. France*, 1953, 60, 1077-1081.
9. Faustin J.-M. — L'épidermolyse bulleuse simple dominante : étude clinique et génétique. Absence de linkage avec six groupes sanguins. *Thèse*, Lille, 1968.
10. Finney D. J. — The detection of linkage. *Ann. Eugen.* (Lond.), 1940, 10, 171.
11. Fisher R. A. — The detection of linkage with « dominant » abnormalities. *Ann. Eugen.* (Lond.), 1935, 6, 187.
12. Graciansky (De) et Boule. — Les épidermolyses bulleuses. In Atlas de Dermatologie, Paris, 1956.
13. Huriez Cl., Déminatti M., Agache P., Mennequier M. — Une dénodyplasie non encore individualisée : la génodermatose scléro-atrophique et kératodermique des extrémités fréquemment dégénérative. *Sem. Hôp. Paris*, 1968, 44, 481.
14. Huriez Cl., Déminatti M., Agache P., Delmas-Marsalet Y., Mennequier M. — Génodermatose scléro-atrophique et kératodermique des extrémités. *Ann. Derm. Syph.* (Paris), 1968, sous presse.
15. Lowe L. B. — Hereditary epidermolysis bullosa. *Arch. Derm.*, 1967, 95, 587.
16. Mennequier M. — Individualisation d'une nouvelle entité : la génodermatose scléro-atrophique et kératodermique des extrémités fréquemment dégénérative. *Thèse*, Lille, 1967.

17. Pearson R. W. and Spargo B. — Electron microscope studies of dermo-epidermal separation in human skin. *J. Invest. Derm.*, 1961, **36**, 213.
18. Pearson R. W. — Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. *J. Invest. Derm.*, 1962, **39**, 551.
19. Penrose L. S. — A further note on the sib-pair linkage method. *Ann. Eugen.*, (Lond.), 1946, **13**, 25.
20. Renwick J. H., Lawler S. D. — Linkage between the ABO and nail patella loci. *Ann. Hum. Genet.*, 1955, **19**, 312.
21. Renwick J. H., Lawler S. D. — Probable linkage between a congenital cataract locus and the Duffy blood group locus. *Ann. Hum. Genet.*, 1964, **27**, 319.
22. Ruffie J. — Éléments de génétique générale et humaine. Masson et C^{ie} éditeurs, 1 vol., 1969.
23. Salmon Ch., Ropartz C., De Grouchy J., Lejeune J., Salmon D., Rivat L., Rousseau P.-Y., Liberge G., Delarue F. — Exclusion de certaines localisations autosomiques des gènes de groupes sanguins et sériques. *Ann. Génét.*, 1966, **9**, 9.
24. Touraine A. — Classification des épidermolyses bulleuses. *Ann. Derm. Syph.*, 1942, **69**, 309.

Vu : *le Président de la Thèse*

Professeur LEJEUNE

Vu : *le Doyen de la Faculté*

Professeur LOYGUE

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur, MAELLET

Imp. GAIGNAULT - 36-Issoudun

